

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3036390 A1**

⑤1 Int. Cl. 3:  
**C07 D 487/04**  
A 61 K 31/505

⑳1 Aktenzeichen:  
㉔2 Anmeldetag:  
㉔3 Offenlegungstag:

P 30 36 390.7  
26. 9. 80  
13. 5. 82

㉔1 Anmelder:  
Troponwerke GmbH & Co KG, 5000 Köln, DE

㉔2 Erfinder:  
Jacobi, Haireddin, Dr., 5672 Leichlingen, DE; Roth,  
Hermann Josef, Prof. Dr., 5340 Bad Honnef, DE; Eger, Kurt,  
Dr., 5300 Bonn, DE; Pichler, Herbert, 5100 Aachen, DE

⑤4 **Neue Pyrrolo-Pyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung bei der Herstellung von biologischen Wirkstoffen**

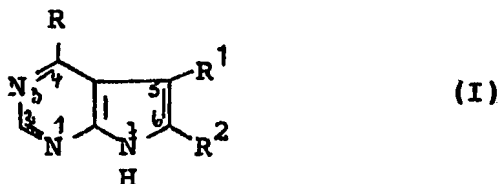
30 36 390 A 1

DE 3036390 A 1

- 45 -

Patentansprüche

## 1. Pyrrolo-Pyrimidine der allgemeinen Formel I



in welcher

5           R    für Wasserstoff, Amino, Hydroxy, Halogen,  
               Mercapto, Alkylmercapto, Alkoxy, Alkylamino,  
               Aralkylamino, Arylamino oder Furfurylamino  
               steht, wobei die genannten Alkylreste ge-  
               gebenenfalls durch Halogen substituiert sind,  
 10           und wobei die genannten Arylreste gegebenen-  
               falls substituiert sind durch Halogen, Alkyl,  
               Trifluormethyl oder Alkoxy, und

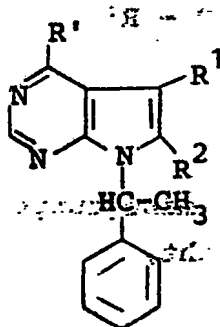
              R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils  
               für Alkyl oder Phenyl, welches gegebenen-  
 15           falls durch Halogen, Trifluormethyl,  
               Alkyl oder Alkoxy substituiert ist,  
               stehen oder gemeinsam für eine Alkylen-  
               kette mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen  
               stehen, welche gegebenenfalls durch Alkyl  
 20           substituiert ist.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in welcher

R für Wasserstoff, Amino, Hydroxy, Chlor, Brom, Mercapto, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylamino oder Alkylmercapto mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den Alkylgruppen oder für einen Furfurylamino- rest, einen Benzylamino- oder Phenylamino- rest steht, der gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist und

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl stehen oder gemeinsam für eine Alkylenkette mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen steht.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel IV



(IV)

in welcher

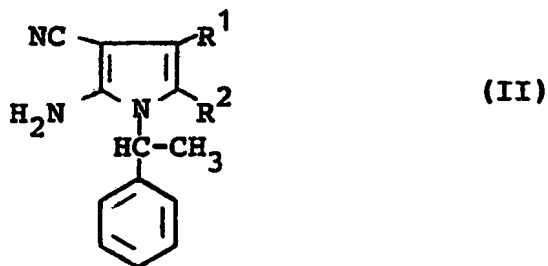
3  
- 11 -

$R^1$  und  $R^2$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt und

$R'$  für Hydroxyl oder Amino steht.

5

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in welchem Pyrrolderivate der allgemeinen Formel II

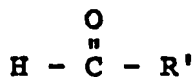


in welcher

$R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

10

mit Ameisensäurederivaten der allgemeinen Formel III

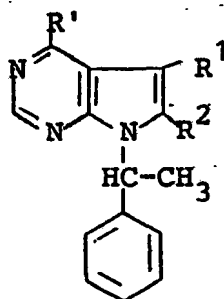


in welcher

$R'$  für eine Aminogruppe oder eine Hydroxylgruppe steht,

15

in Gegenwart von Ameisensäure und gegebenenfalls  
in Gegenwart von inerten organischen Lösungs-  
mitteln bei erhöhter Temperatur umgesetzt werden  
zu substituierten Pyrrolo-Pyrimidin-Derivaten  
der allgemeinen Formel IV



(IV)

in welcher

R', R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung  
haben,

- dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung  
der allgemeinen Formel IV mit einem Überschuß von  
Säuren aus der Gruppe konzentrierte Salzsäure,  
Phosphorsäuren und Polyphosphorsäure bei Tem-  
peraturen zwischen 20°C und 150°C, gegebenen-  
falls in Gegenwart von Wasser dealkyliert, und  
gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen,  
in welchen R' eine Hydroxylgruppe bedeutet, mit  
Phosphoroxychlorid umsetzt, und das entstandene  
Chlorid nach bekannten Methoden mit Aminver-  
bindungen oder Thiocarboxylverbindungen zu den  
entsprechenden Amino- und Mercaptoderivaten des  
Substituenten R der allgemeinen Formel I um-  
setzt.

5. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man für die Dealkylierung Polyphosphorsäure verwendet und die Reaktion bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C durchführt.
- 5 6. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Säure im Dealkylierungsschritt in einem Überschuß von 2 bis 25 Gew.-Teilen bezogen auf die Verbindung IV einsetzt.
- 10 7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Pyrrolo-Pyrimidin-Derivaten, die in 7-Position substituiert sind.
- 15 8. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, bei der Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen.

25.09.80

3036390

6

TROPONWERKE GmbH &amp; Co. KG

5000 Köln 80

KS-by-c

(IVb/ZP (Pha))

25. Sep. 1980

Neue Pyrrolo-Pyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung  
und ihre Verwendung bei der Herstellung von biologischen  
Wirkstoffen

---

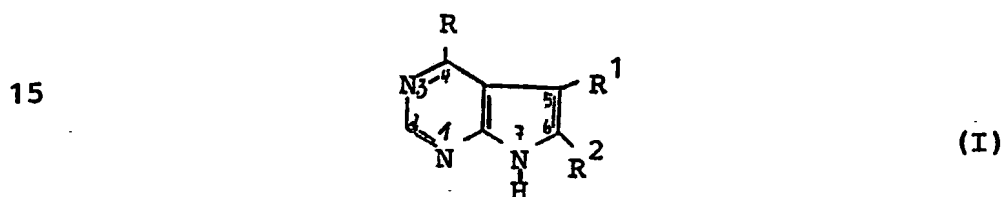
Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues chemisch  
eigenartiges Verfahren zur Herstellung von neuen  
Pyrrolo-Pyrimidinen die als Zwischenprodukte für  
die Synthese von biologischen Wirkstoffen, insbe-  
sondere von Antiphlogistika verwendet werden können.

Es ist bereits bekannt geworden, sekundäre oder tertiäre  
Amine zu debenzylisieren oder zu dealkylieren. Diese  
Reaktionen beruhen normalerweise auf der Hydrogenolyse  
mit Palladiumkatalysatoren oder auf der Reduktion mit  
Natrium in flüssigem Ammoniak (F.W. Korte, Methodicum  
Chimicum, 6, S. 598 (1974)). Wenn das Amin Bestandteil  
eines heterocyclischen Systems ist, so führen diese üb-  
lichen Verfahren in den bisher bekannten Fällen nicht  
zum Erfolg (T. Denzel, Arch. Pharm. (Weinheim) 307,  
177 (1974) und J. Chem. Soc. Perkin I, 1979,  
938-942).

Es ist weiterhin bekannt, Verbindungen mit heterocyclischem Aminteil mit Selendioxid oder mit Polyphosphorsäure zu defurfurylieren (T. Denzel et al, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 486 (1976)). Pyrrolo-Pyrimidine, die in Position 7 benzyliert oder furfuryliert sind, lassen sich jedoch nach diesen bekannten Verfahren nicht in brauchbaren Ausbeuten dealkylieren.

Andere Pyrrolo-Pyrimidine sind bereits als Naturstoffe und als synthetisch hergestellte Verbindungen bekannt geworden (E.C. Taylor et al, J. Am. Chem. Soc. 86, 951 (1964)).

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyrrolo-Pyrimidine der allgemeinen Formel I



in welcher

R für Wasserstoff, Amino, Hydroxy, Halogen, Mercapto, Alkylmercapto, Alkoxy, Alkylamino, Aralkylamino, Arylamino oder Furfurylamino steht, wobei die genannten Alkylreste gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind, und wobei die genannten Arylreste gegebenenfalls substituiert sind durch Halogen, Alkyl, Trifluormethyl oder Alkoxy, und



5  $R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Alkyl oder Phenyl, welches gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy substituiert ist, stehen oder gemeinsam für eine Alkylenkette mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen stehen, welche gegebenenfalls durch Alkyl substituiert ist.

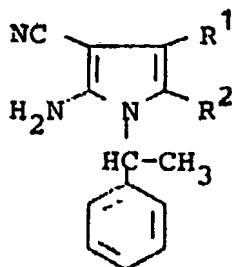
Von besonderem Interesse sind Verbindungen der allgemeinen Formel I in welcher

10 R für Wasserstoff, Amino, Hydroxy, Chlor, Brom, Mercapto, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylamino oder Alkylmercapto mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den Alkylgruppen oder  
15 für einen Furfurylaminorest, einen Benzylamino- oder Phenylaminorest steht, der gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist und

20  $R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl stehen oder gemeinsam für eine Alkylenkette mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen steht.

25 Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung von Pyrrolo-Pyrimidinen der allgemeinen Formel I, in welchem Pyrrolderivate der allgemeinen Formel II

9  
- 4 -

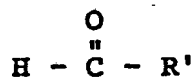


(II)

in welcher

$R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Ameisensäurederivaten der allgemeinen Formel III



(III)

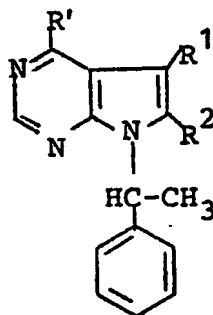
5

in welcher

$R'$  für eine Aminogruppe oder eine Hydroxylgruppe steht,

in Gegenwart von Ameisensäure und gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei erhöhter Temperatur umgesetzt werden zu substituierten Pyrrolo-Pyrimidin-Derivaten der allgemeinen Formel IV

10



(IV)

25.09.80

3036390

10  
-8-

in welcher

$R'$ ,  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der  
allgemeinen Formel IV mit einem Überschuß von Säuren  
5 aus der Gruppe konzentrierte Salzsäure, Phosphorsäuren  
oder Polyphosphorsäure bei Temperaturen zwischen 20°C und  
150°C, gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser dealky-  
liert, und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen,  
in welcher  $R'$  eine Hydroxylgruppe bedeutet, mit Phosphor-  
10 oxychlorid umgesetzt, und das entstandene Chlorid nach be-  
kannten Methoden mit Aminverbindungen oder Thiocarboxyl-  
verbindungen zu dem entsprechenden Amino- und Mercapto-  
derivaten des Substituenten  $R$  der allgemeinen Formel I  
umsetzt.

15 Der letzte Verfahrensschritt ist nur erforderlich, wenn  
der Substituent  $R$  in der allgemeinen Formel I eine andere  
Bedeutung als Hydroxyl oder Amino hat. Die Umsetzung  
erfolgt analog dem von J. F. Gerster et al. J. Med.  
Chem. 10, 326 (1967) beschriebenen Verfahren.

20 Ein besonders vorteilhaftes Verfahren besteht in der  
Verwendung von Polyphosphorsäure bei dem Dealkylier-  
ungsschritt.

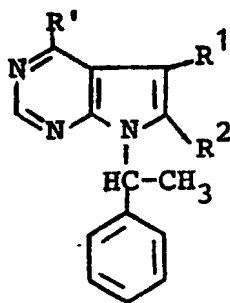
Die Reaktionstemperatur kann in einem größeren Be-  
reich variiert werden. Man arbeitet im allgemeinen zwischen  
25 20 und 150°C, vorzugsweise zwischen 50 und 100°C.

- 7 -

Bei der Durchführung der Dealkylierung setzt man die in Frage kommende Säure in großem Überschuß ein. Vorzugsweise wird auf 1 Gew.-Teil der Pyrrolo-Pyrimidin-  
 5 verbindung der allgemeinen Formel IV die in Frage kommende Säure in einem Überschuß von 2 bis 25 Gew.-Teilen, insbesondere von 5 bis 10 Gew.-Teilen eingesetzt. Die Reaktion kann je nach Art der eingesetzten Säure sowohl in Suspension als auch in Lösung durchgeführt werden.

Die Aufarbeitung erfolgt in üblicher Weise durch Ver-  
 10 dünnen des Reaktionsansatzes mit Wasser und anschließen- der Neutralisation mit einer Base, vorzugsweise mit Alkalihydroxyden oder mit konzentrierter Ammoniak- lösung. Anschließend wird der ausgefallene Nieder-  
 15 schlag aus geeigneten inerten organischen Lösungs- mitteln, welche gegebenenfalls mit Wasser gemischt sind, kristallisiert. Als geeignete inerte Lösungs- mittel seien beispielsweise genannt, Kohlenwasserstoffe wie Toluol, Benzol, Petrolether, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Butanol.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft auch die neuen substituierten Pyrrolo-Pyrimidinderivate der allge- meinen Formel IV



(IV)

in welcher

$R'$ ,  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben.

5 Diese Verbindungen der Formel IV sind bisher noch nicht bekanntgeworden, können jedoch nach dem oben angegebenen Verfahren in einfacher Weise hergestellt werden.

Bei Kenntnis des Standes der Technik konnte nicht erwartet werden, daß die Phenylethylgruppe sich bei der Einwirkung von Säuren von der 7-Position des  
10 Pyrrolo-Pyrimidinringes in Ausbeuten von mehr als 80 % der Theorie abspalten ließ. Im Hinblick auf die Erfahrungen von F. W. Korte, (Methodicum Chemicum 6, Seite 598, (1974)) ist eine Debenzylierung mit  
15 Polyphosphorsäure nicht ohne weiteres möglich. Solche Debenzylierungen lassen sich zwar hydrogenolytisch in einigen Fällen mit relativ niederen Ausbeuten durchführen. Eine hydrogenolytische Dealkylierung der allgemeinen Formel IV konnte jedoch nicht durchgeführt werden. Der Stand der Technik gab somit keiner-  
20 lei Hinweis auf das erfindungsgemäße Verfahren. Man hätte vielmehr erwarten müssen, daß bei den zum Teil recht hohen Reaktionstemperaturen durch die Anwesenheit von starken Säuren das heterocyclische Ringsystem geöffnet oder zumindest verändert würde. Es ist als aus-  
25 gesprochen überraschend zu bezeichnen, daß man durch die erfindungsgemäße Dealkylierung die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I in sehr hoher

Reinheit und in einer Ausbeute, die deutlich über 80 % der Theorie liegt, erhalten kann.

Bei der Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV in welcher R' Hydroxyl bedeutet ist es  
5 zweckmäßig, als Reaktionspartner der allgemeinen Formel III Ameisensäure in 10 bis 30 molarem Überschuß einzusetzen. Bei der Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV in welcher R' eine Amingruppe bedeutet, wird vorzugsweise Formamid  
10 (III) in entsprechendem Überschuß eingesetzt.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Pyrrol-Derivate der Formel II lassen sich nach bekannten Methoden herstellen durch Kondensation von Hydroxyketonen wie z.B. Benzoin, Acetoin oder Adipoin mit dem  
15 Amin des Phenylethyls in Gegenwart von katalytischen Mengen einer starken Säure wie z.B. Salzsäure oder p-Toluolsulfonsäure, bei erhöhter Temperatur zu  $\alpha$ -Aminoketonen. Diese  $\alpha$ -Aminoketone werden anschließend mit Malonsäuredinitril zu den Verbindungen  
20 der allgemeinen Formel II kondensiert. Es hat sich herausgestellt, daß die Verwendung von D- oder L-Phenylethylamin ohne Einfluß auf die Kondensationsreaktion ist. Zweckmäßigerweise kann daher das Racemat eingesetzt werden.

25 Die Aufarbeitung der Pyrrol-Derivate der allgemeinen Formel II erfolgt nach bekannten Methoden durch Abdampfen des Lösungsmittels und Rekristallisation des Rückstandes aus geeigneten Lösungsmitteln.

Die Pyrrolo-Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel IV sind bisher noch nicht bekannt geworden. Sie lassen sich jedoch nach dem oben angegebenen Reaktionsschema durch Umsetzung der Pyrrolverbindungen der Formel II mit  
5 Ameisensäurederivaten der Formel III in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln, insbesondere von Dimethylformamid, bei Temperaturen zwischen 80 bis 130°C erhalten. Die Isolierung und Aufarbeitung der  
10 Verbindung der Formel IV erfolgt nach üblichen Methoden durch Ausfällen in der Kälte, Abfiltrieren und Rekristallisieren aus geeigneten Lösungsmitteln.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen wertvolle Ausgangsprodukte für die  
15 Synthese von biologisch aktiven Wirkstoffen, insbesondere von Antiphlogistika und von Stoffen mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem dar. Aus ihnen lassen sich in einfacher Weise durch Substitution des Stickstoffs in 7-Position unterschiedliche Pyrrolo-Pyrimidin-  
20 derivate mit wertvollen Eigenschaften herstellen (vgl. DT-OS 28 18 676).

Neben ihrer Eigenschaft als Ausgangsprodukte für chemische Synthesen besitzen die Verbindungen der  
allgemeinen Formel I ihrerseits selbst wertvolle  
25 pharmakologische Eigenschaften. Sie besitzen z.B. entzündungshemmende Wirkung und eignen sich daher zur Herstellung von Arzneimittelnzubereitungen.

20.09.80

3036390

15  
- 10 -

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern  
ohne sie zu beschränken.



Beispiele für die Herstellung von Verbindungen der  
allgemeinen Formel I

1) 4-Amino-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

5 5,32 g (0,02 Mol) 4-Amino-5,6 dimethyl-7H-7-phenyl-  
ethylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin werden in 80 g Poly-  
phosphorsäure bei 60°C drei Stunden gerührt. Nach der  
Hydrolyse mit Wasser wird mit konzentrierter  
Ammoniaklösung neutralisiert. Die ausgefallenen  
10 Kristalle werden mit Wasser gewaschen und aus  
Ethanol umkristallisiert.

Fp. 281°C

Ausbeute 4,55 g (93,6 % der Theorie)

Analog dem vorstehend beschriebenen Beispiel wurde  
hergestellt:

15 2) 4-Amino-5,6-diphenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

Fp. 326°C

Ausbeute 4,6 g (81,3 % der Theorie)

3) 4-Hydroxy-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

Fp. 362°C

20 Ausbeute 3,10 g (95,1 % der Theorie)

4) 4-Hydroxy-5,6-tetramethylen-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

Fp. 297°C

Ausbeute 1,45 g (76,7 % der Theorie)

5) 4-Hydroxy-5,6-diphenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

5 Fp. 365°C

Ausbeute 1,95 g (67,9 % der Theorie)

Beispiel 64-Chloro-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

10 1,83 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo  
[2,3-d]pyrimidin werden in 30 ml Phosphoroxychlorid  
vier Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten  
wird der Überschuß an Lösungsmittel im Vakuum abge-  
zogen, der Rückstand hydrolysiert und aus Ethanol um-  
kristallisiert.

15 Fp. 248°C

Ausbeute 1,4 g (77,3 % der Theorie)

Beispiel 74-Benzylamino-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3]pyrimidin

1,81 g (0,01 Mol) 4-Chloro-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo

[2,3-d]pyrimidin werden in einem Überschuß von Benzylamin fünf Stunden am Rückfluß gekocht. Die beim Erkalten ausfallenden Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert.

5 Fp. 212°C

Ausbeute 1,7 g (67,9 % der Theorie)

#### Beispiel 8

4-Mercapto-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

10 1,81 g (0,01 Mol) 4-Chloro-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin werden mit einem Überschuß an Thioharnstoff in Ethanol vier Stunden unter Rückfluß gekocht. Die beim Erkalten ausfallenden Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert.

Fp. 315°C

15 Ausbeute 1,30 g (66,4 % der Theorie)

#### Beispiel 9

4-Furfurylamino-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

20 1,81 g (0,01 Mol) 4-Chlor-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin werden mit einem Überschuß an Furfurylamin in Ethanol fünf Stunden am Rückfluß gekocht. Die beim Erkalten ausfallenden Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert.

Fp. 199°C

Ausbeute 1,4 g (57,9 % der Theorie)

10.09.80

3036390

19

- 14 -

Analog der vorstehend beschriebenen Verbindung wurde hergestellt:

Beispiel 10

4-(p-Bromanilino-) 5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

- 5 Fp. 308°C  
Ausbeute 1,9 g (60,9 % der Theorie)